

التمرين الاول :

الاحماض الامنية مركبات عضوية ووحدات بنائية تدخل في تركيب مركبات عضوية معقدة تتمثل في البروتينات
تمثل الوثيقة 1 جذور لاحماض امنية متتابعة لانزيم الليوزيم R67 , R68 , R69 على التوالي والـ Phi الخاص بها

R67 : CH₂- COOH	Phi= 2.77
R68: H	Phi= 5.97
R69 : (CH₂)₄- NH₂	Phi= 9.59

الوثيقة 1

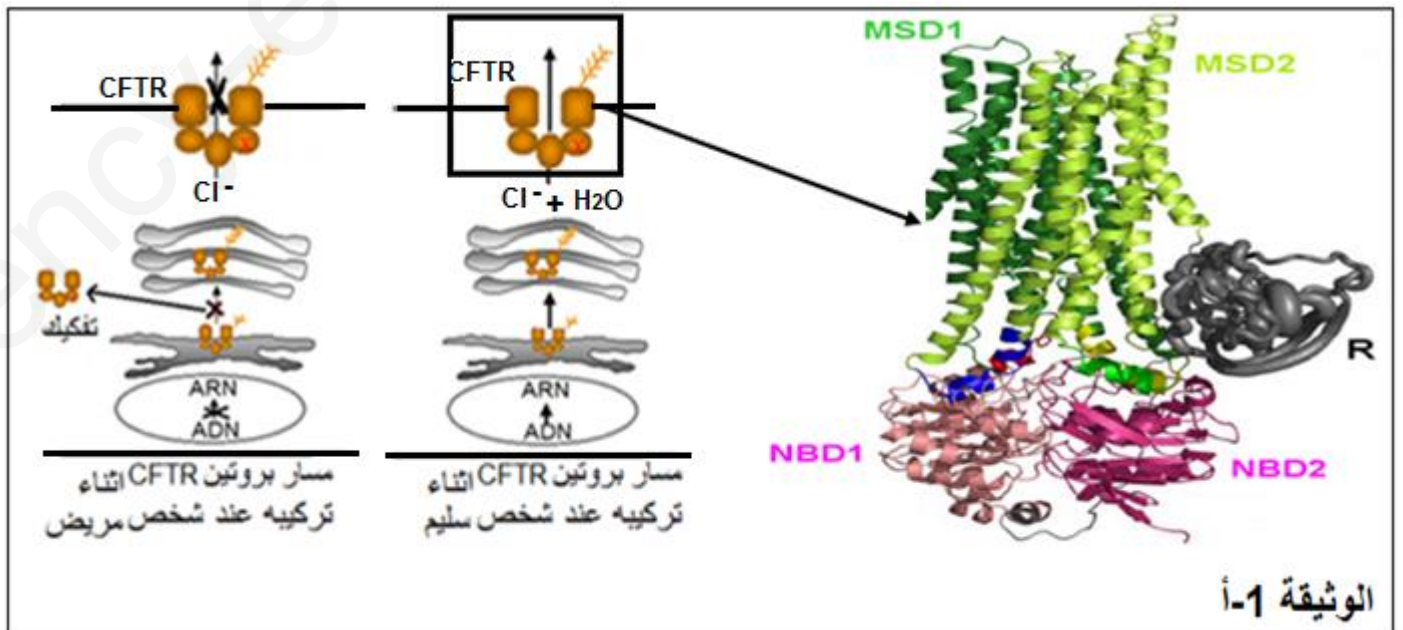
1. اكتب الصيغ المفصلة للاحماض الامنية الممثلة بهذه الجذور ضمن السلسلة البيبايدية عند Ph وسط يقدر ب : 5.97.
2. وضح في نص علمي العلاقة بين سلوك الاحماض الامنية والبنية الفراغية الوظيفية للبروتين؟

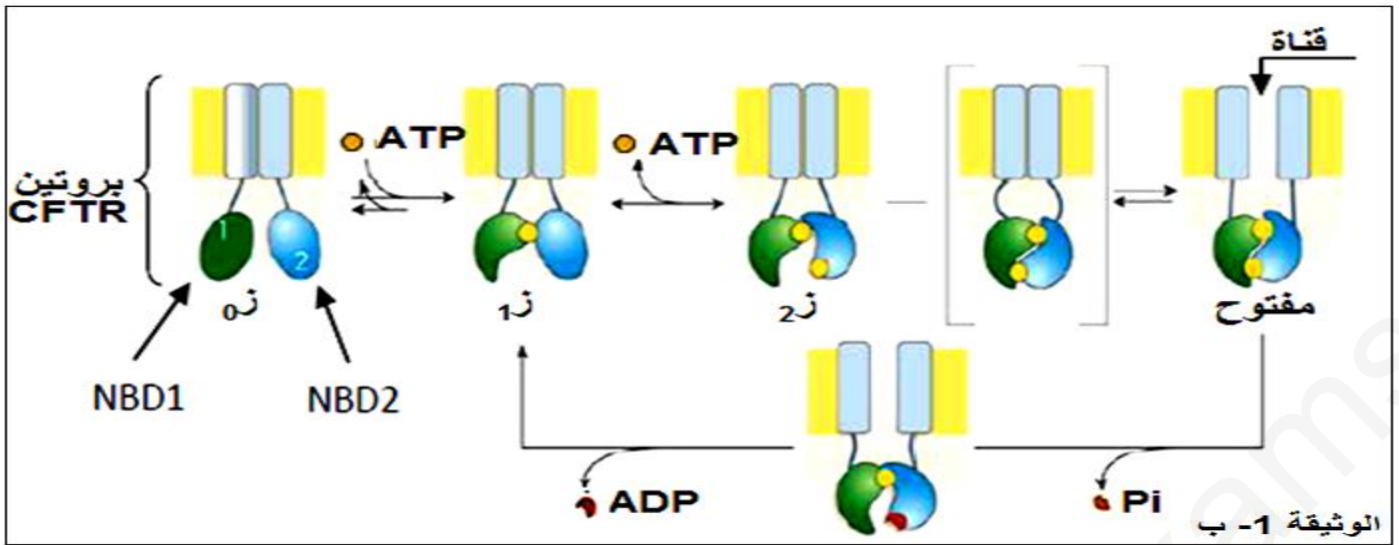
التمرين الثاني

يتوقف نشاط البروتينات على بنيتها الفراغية والتي لها علاقة بالمعلومات الوراثية المتواجدة في المورثات المشفرة لها
واي خلل على مستواها يؤدي الى ظهور مشاكل واختلالات صحية
يصاب بعض الاطفال باعراض مختلفة تتمثل في نسبة ملوحة مرتفعة في العرق , زيادة المخاطية في الرئة والانوب
الهضمي وذلك بسبب نقص ميوعة المخاط وعدم طرحه , حيث ان ميوعة المخاط لها علاقة بشوارد الكلور والماء التي
تخرج من الوسط الداخلي للخلية ومع مرور الزمن تتوقف الوظائف التنفسية والهضمية لخلايا الانسان
ان هذه الاعراض تمثل مرض الليفية الكيسية (Mucoviscidose)

الجزء الاول :

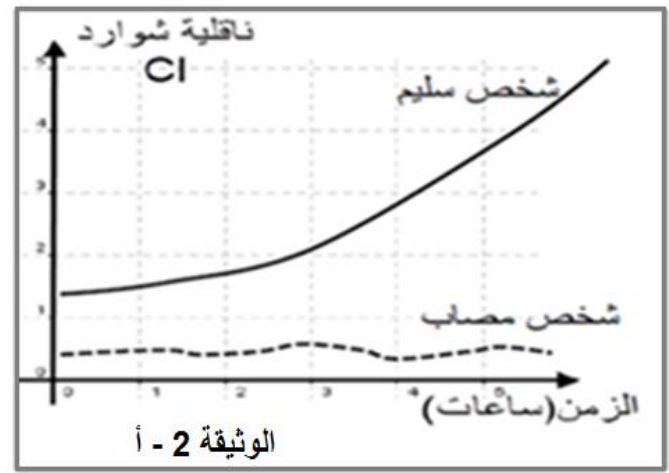
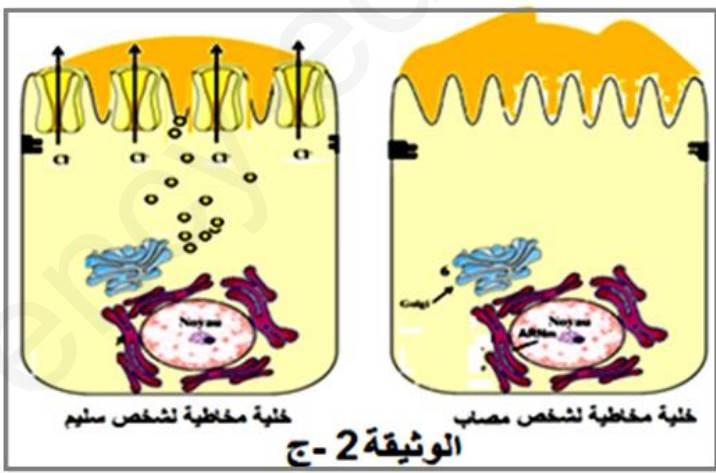
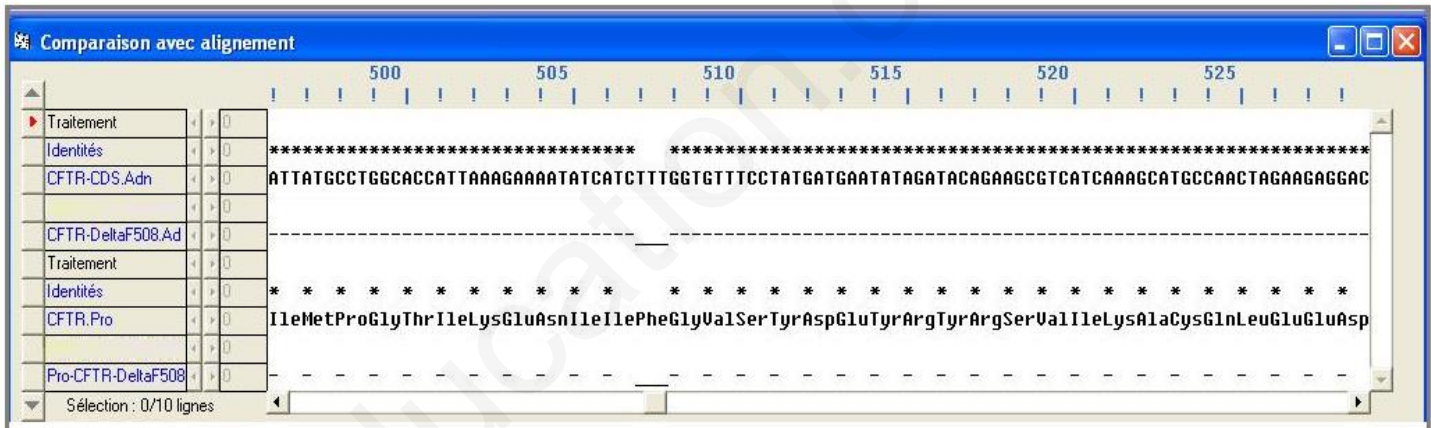
يمثل الشكل أ من الوثيقة 01, مسار بروتين CFTR اثناء تركيبه عند شخص سليم ومصاب و المستوى البنائي الخاص به تم
الحصول عليه ببرنامج راستوب (Rastop)
اما الشكل ب : فيمثل الية عمل بروتين CFTR





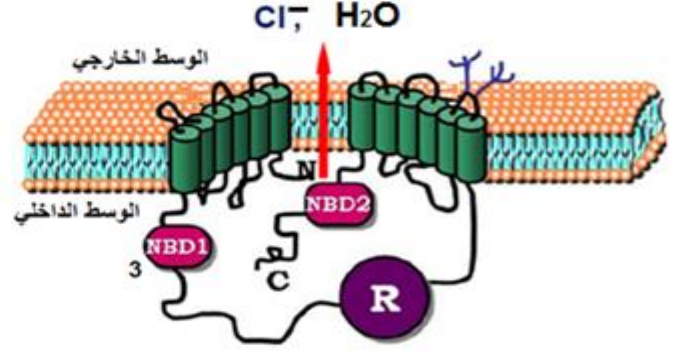
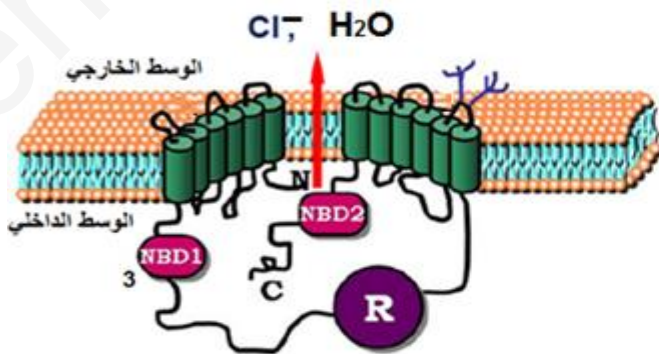
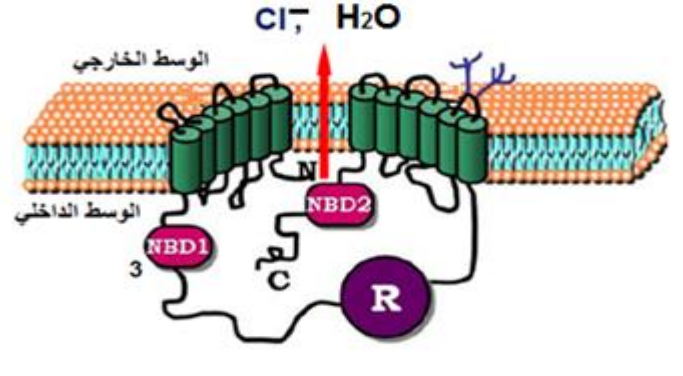
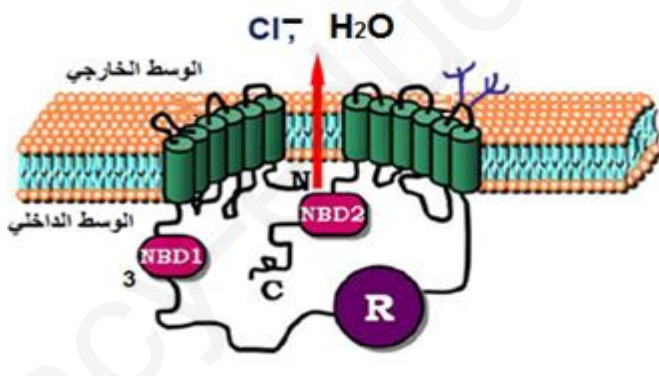
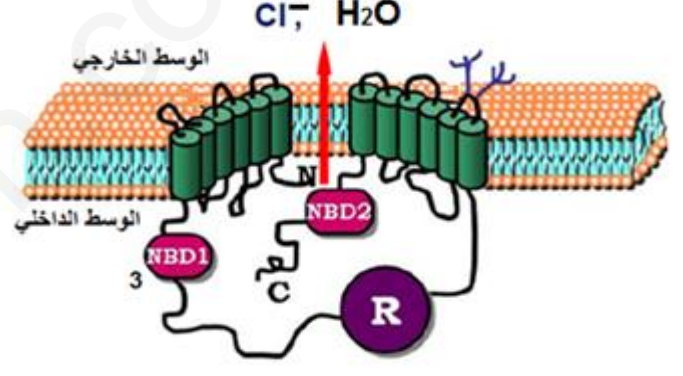
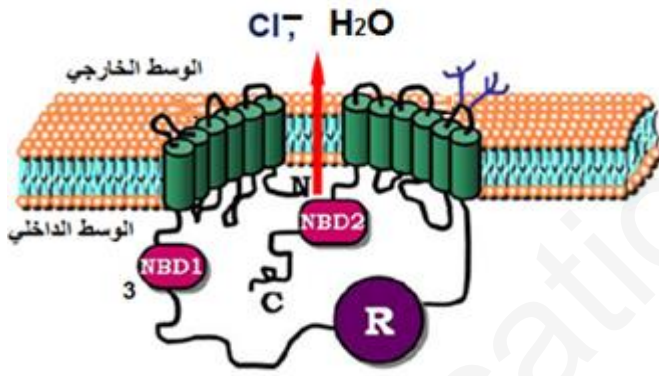
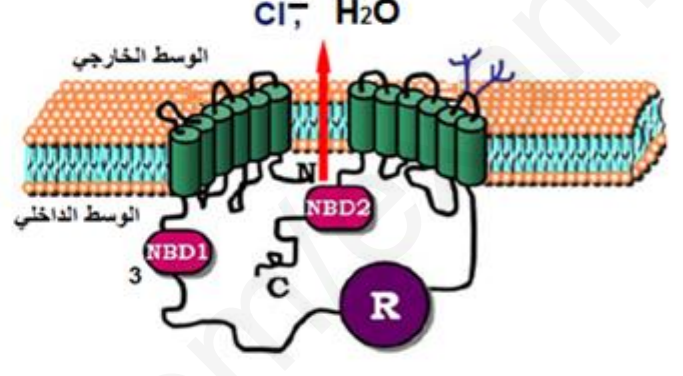
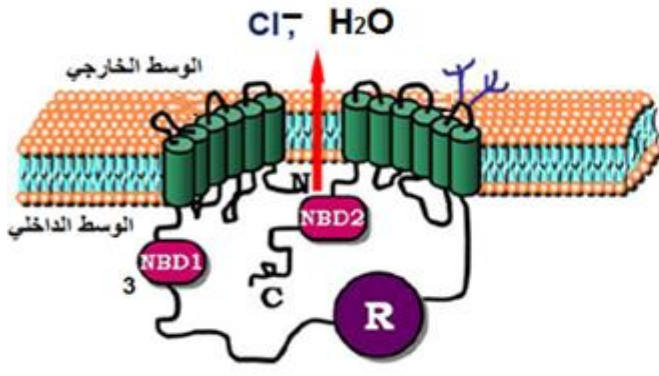
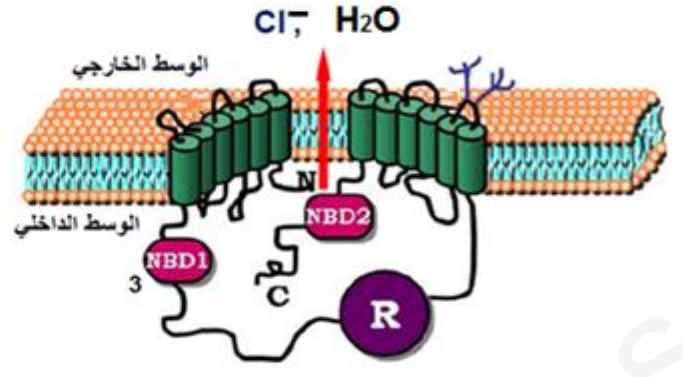
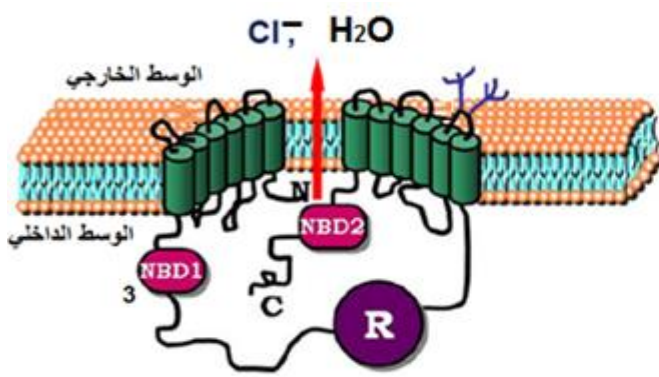
1. اشرح بوضع علاقة منطقية بين المعطيات واشكال الوثيقة, دور بروتين CFTR مقترحا فرضيات نفسر بها سبب مرض (Mucoviscidose) **الجزء الثاني**

يمثل الشكل أ من الوثيقة 2 منحنى يظهر ناقلية شوارد Cl^- عند شخص سليم واخر مصاب و الشكل ب فيمثل مقارنة التتابع النيكلوتيدي للسلسلة غير مستنسخة لبروتين CFTR العادي وغير العادي تم الحصول عليه ببرنامج الـ Anagene اما والشكل ج يمثل رسم تخطيطي لخلية مخاطية عند شخص سليم واخر مصاب

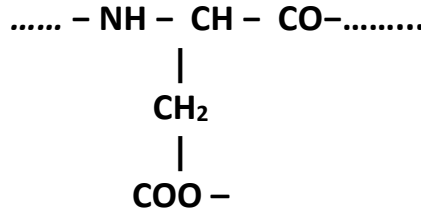


1-بالاعتماد على الوثيقة 2 وباستدلال منطقي بين سبب ظهور مرض الـ Mucoviscidose **الجزء الثالث:**

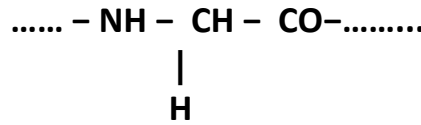
انطلاقا من هذه الدراسة ومن معلوماتك, انجز رسما تخطيطيا تفصيليا تبرز فيه مراحل العلاقة بين المورثة وناتج تعبيرها المورثي



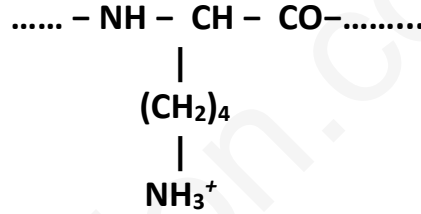
❖ الصيغ المفصلة للأحماض الامينية عند $ph = 5.97$ وسط
R67 : $ph > \text{الوسط}$ يسلك سلوك الاحماض : تصبح شحنة سالبة



R68 : $ph = \text{الوسط}$ phi اذن R68 يكون متعادل



R69 : $ph < \text{الوسط}$ phi اذن R69 يسلك سلوك القواعد : تصبح شحنة موجبة



النص العلمي :

← ان البروتينات مركبات عضوية حيوية معقدة تتخصص في وظائف متعددة ، تتكون من وحدات عضوية بسيطة تتمثل الاحماض الامينية ذات وزن جزيئي بسيط وتنتشر في الوسط.
فيما تتمثل العلاقة بين سلوك هذه الاحماض الامينية و البنية الفراغية الوظيفية للبروتينات ؟
← ان البروتينات محددة بعدد نوع و ترتيب محدد من احماض امينية متوضعة بطريقة دقيقة ومحددة حسب المورثة.
تتكون هذه الوحدات من جذر متغير يحدد نوعها و جذر مشترك يحتوي على وظيفة امينية قاعدية من جهة و وظيفة حامضية كربوكسيلية من جهة اخرى ما يعطي لها ميزة الخاصية الحمقلية حيث تغير من سلوكها حسب الوسط الذي تتواجد فيه
تسلك الاحماض الامينية سلوك الاحماض بفقدانها لبروتون في الوسط القاعدي و تصبح ذات شحنة سالبة وذلك بفضل الوظيفة الحمضية
كما تسلك الاحماض الامينية سلوك القواعد في الوسط الحامضي و تصبح شحنته موجبة و ذلك بفقدانها للبروتون ,نتيجة الوظيفة القاعدية الامينية التي تحتويها.
ان عدد و ترتيب ونوع الاحماض الامينية المكونة للبروتينالى جانب هذه الخاصية الحمقلية المتوضعة بطريقة طريقة ومحددة تسمح للبروتين ان يحافظ على البنية الفراغية الوظيفية له و ذلك يشكل روابط دقيقة ومحددة في مواقع معينة بين جذور الاحماض الامينية المنتشرة مثل الروابط الشاردية بين جذور الاحماض الامينية القاعدية والحامضية
← ان الاحماض الامينية بفضل خاصيتها الحمقلية تساهم بالحفاظ على البنية الفراغية الوظيفية للبروتين ومنه سلامة العضوية .

التمرين الثاني :

الجزء الاول :

- نلاحظ من الشكل أ للوثيقة 1 ان بروتين CFTR عبارة عن بروتين غشائي ذات بنية ثالثة يتكون من سلسلة واحدة محددة ببداية NH_2 ونهاية $COOH$ الى جانب وجود مناطق انعطاف وبنية فراغية منقسمة الى 5 مواقع MSD1 و

MSD2 التي **تنغرس** في الطبقة الفوسفوليبيدية للخلية. و 03 مواقع NBD1 و NBD2 و R التي تكون في هيولى الخلية.

- يتم تركيب بروتين CFTR بمراحل التعبير المورثي.:
بداية من النواة اين تحدث عملية الاستنساخ مروراً يمر اراحل الترجمة على مستوى شبكية هيولىية محببة، ثم جهاز غولجي ثم ينغرس في الطبقة الفوسفوليبيدية
و يمكن ان يحدث خلل في مناطق مختلفة اثناء مساره من النواة الى الغشاء الهيولىي.
❖ و لكن كيف يمكن لبروتين CFTR ان يساهم في ميوعة المخاط و منه سهولة طرحه؟
نلاحظ من الوثيقة 1 – ب التي تمثل الية عمل هذا البروتين ان بروتين CFTR يحتوي على قناة حيث:
في البداية تكون هذه القناة مغلقة في ز0
في ز1 ترتبط جزيئة ATP بتحت وحدة NDB1 ما يسمح بارتباطها مع وحدة NBD1
في ز2 ترتبط جزيئة ثانية بتحت وحدة NBD2 ما يسمح بحدوث ارتباط قوي بالوحدة NBD1.
بعد ز2 و حدوث الارتباط تفتح القناة و منه خروج شوارد H_2O و Cl^- من الهيولى الى الوسط الخارجي الذي يساهم في ميوعة المخاط.
يتم اماهة الـ ATP الى $ADP + Pi$ ما يسمح بعودة انغلاق القناة
❖ اذن الفرضيات التي يمكن طرحها لها علاقة بوجود بروتين CFTR غير وظيفي وبالتالي الاصابة بمرض Mucoviscidose هي :
1: عدم استنساخ ARNm لبروتين CFTR
2: تركيب البروتين و عدم مروره الى جهاز غولجي و بقاءه في الهيولى ما يؤدي الى تفكيكه.
3: تركيب بروتين و انغراسه في طبقة فوسفوليبيدية و لكن لا يمكن انفتاحه.

الجزء الثاني:

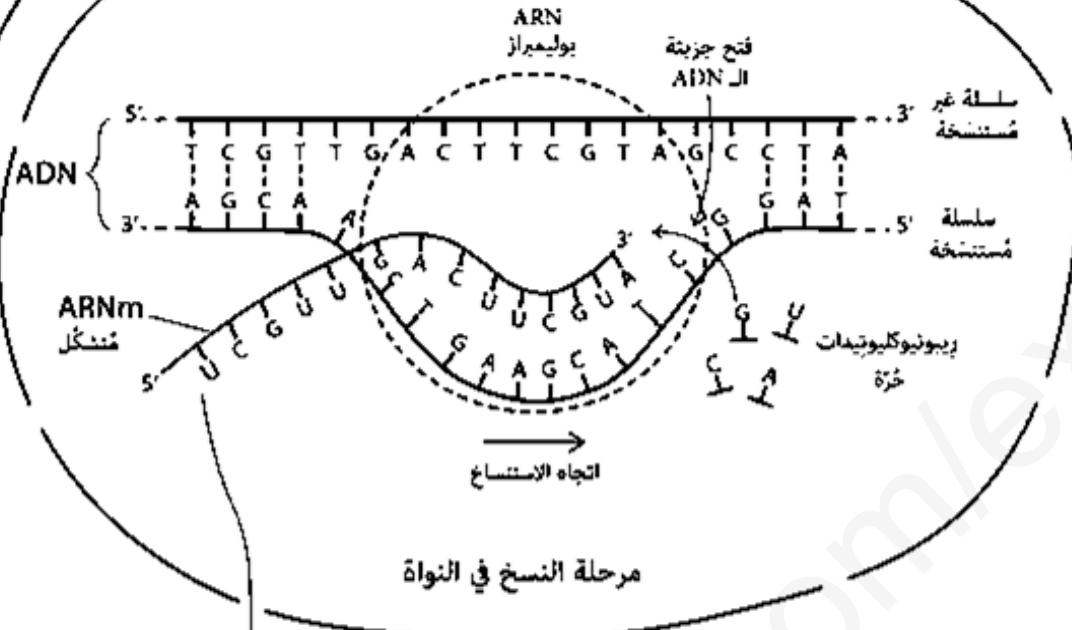
- تمثل الوثيقة 2 – أ ناقلة شوارد Cl^- بدلالة الزمن عند شخص سليم و مصاب حيث نلاحظ :
عند الشخص السليم ان ناقلة بروتين CFTR لشوارد Cl^- تتزايد مع مرور الزمن ما يدل على انفتاح القناة و خروج شوارد Cl^- و منه زيادة ميوعة المخاط و سهولة طرحه.
اما عند الشخص المصاب فنلاحظ ان ناقلة شوارد Cl^- تكون ثابتة عند قيمة دنيا ضعيفة ما يدل على عدم خروج شوارد Cl^- و منه صعوبة في طرح المخاط
الاستنتاج : يعود سبب مرض Muciviscidose الى عدم خروج شوارد Cl^- ما يؤدي الى كثافة المخاط و صعوبة طرحه.

❖ و لكن ما هو سبب انغلاق القناة و انعدام ناقلة شوارد Cl^-

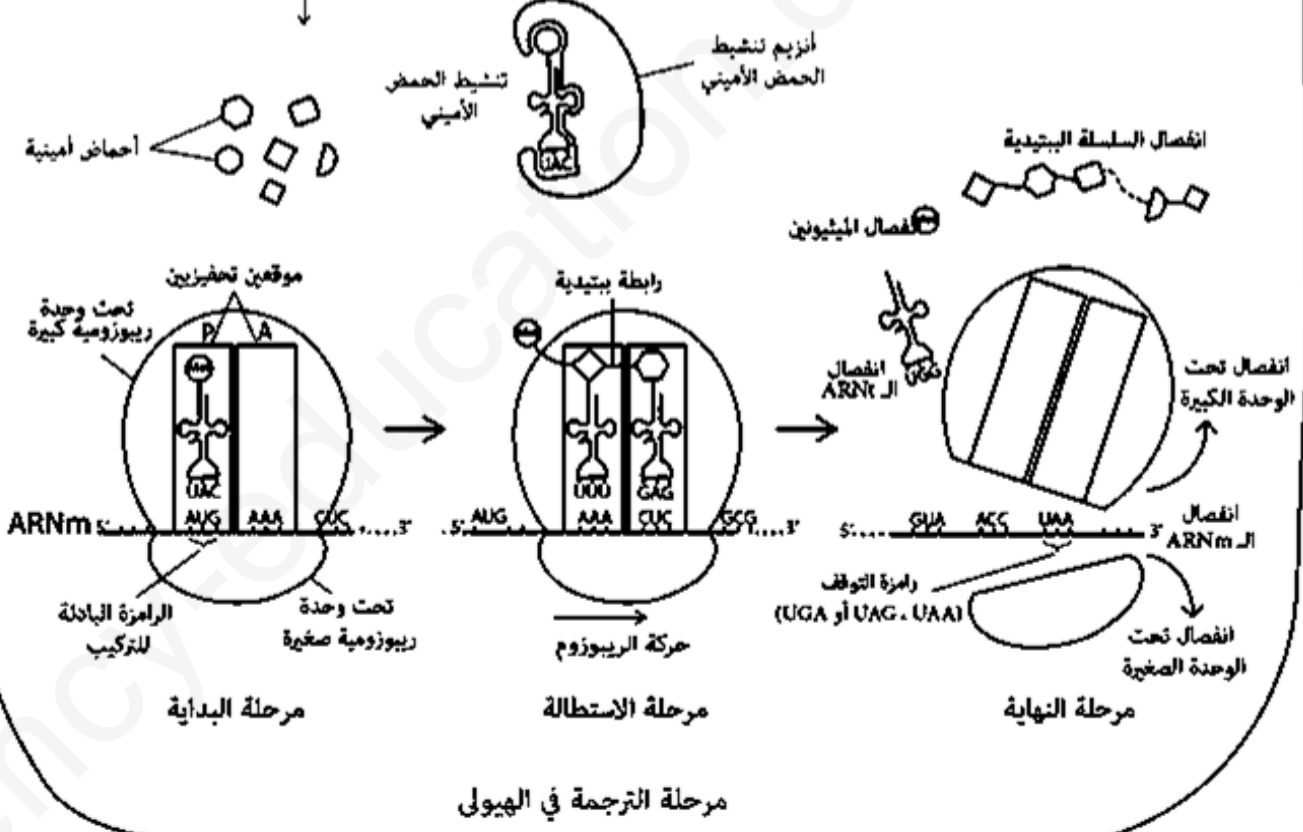
- نلاحظ من الوثيقة 2 – ب التي تمثل مقارنة التابع النيكلوتيدي للسلسلة غير مستنسخة لبروتين CFTR العادي و غير العادي تم الحصول عليه ببرنامج الـ Anagene
ان الرامز رقم.... في السلسلة غير مستنسخة في سلسلة ADN العادية عبارة عن الثلاثية النيكلوتيديدية TTT ، و التي تشفر لحمض اميني phe، و لكن حدثت طفرة وراثية تم فيها حذف كل الرامزة و اخذت موقعها رامزة GTT الى تشفر لحمض اميني Gly **ومنه تغير حمض اميني يؤدي الى تغير البنية الفراغية للبروتين و بالتالي وظيفيته،**

❖ و لكن ما نوع المشكل الذي تسببته هذخ الطفرة على مستوى البروتين.

- نلاحظ من الوثيقة ج التي تمثل رسم تخطيطي لخلية مخاطية لشخص سليم و اخر مصاب ان:
خلية الشخص السليم تحتوي على مستوى غشائها بروتين قنوي هو CFTR الذي يسمح بخروج شوارد H_2O و Cl^- من الوسط داخل خلوي الى خارج الخلية ، ما يزيد من ميوعة المخاط و بالتالي طرحه بسهولة.
اما عند الشخص المصاب فاننا نلاحظ غياب هذه القنوات على سطح غشاء الخلية المخاطية ما يؤدي الى ناقلة منعمة لشوارد H_2O و Cl^- و منه قلة ميوعة المخاط و كثافته و تجمعه لصعوبة طرحه.. و هذه يؤكد صحة الفرضية 1 و ينفي صحة فرضية 1 و 3،
في الاخير يحدث انسداد المجاري التنفسية و صعوبة في التنفس و منه الموت مع مرور الوقت.

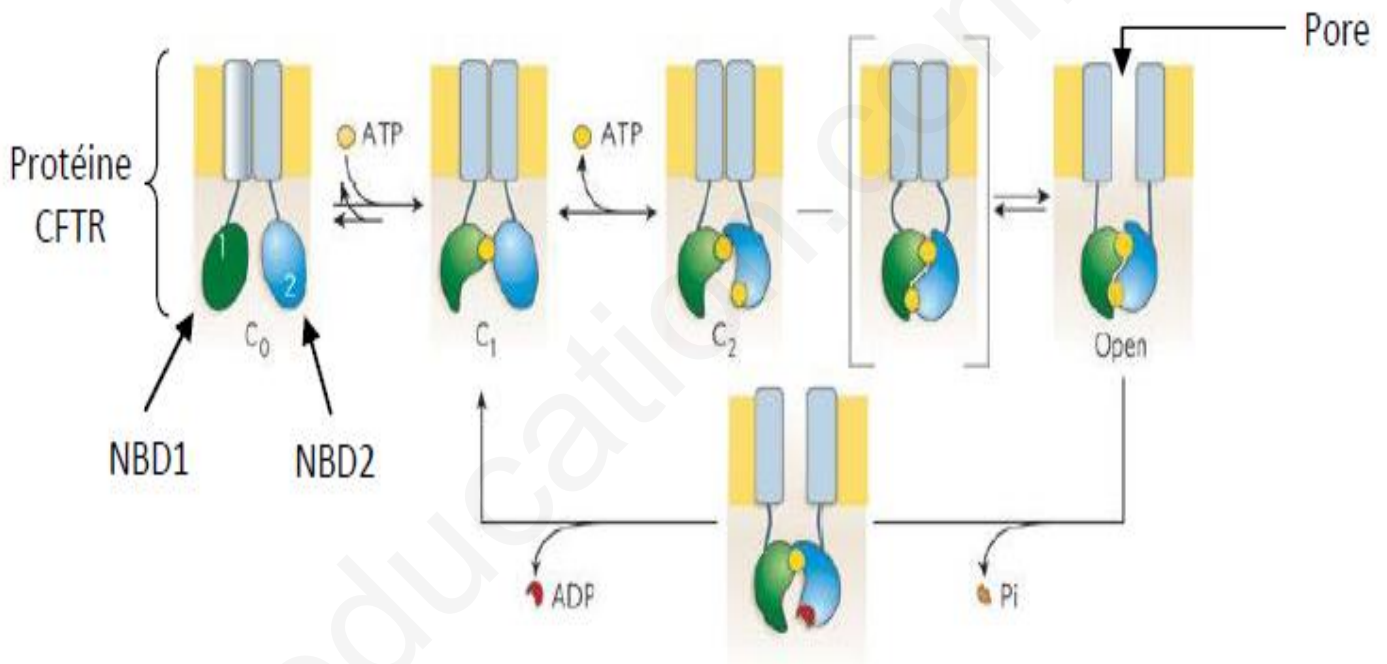
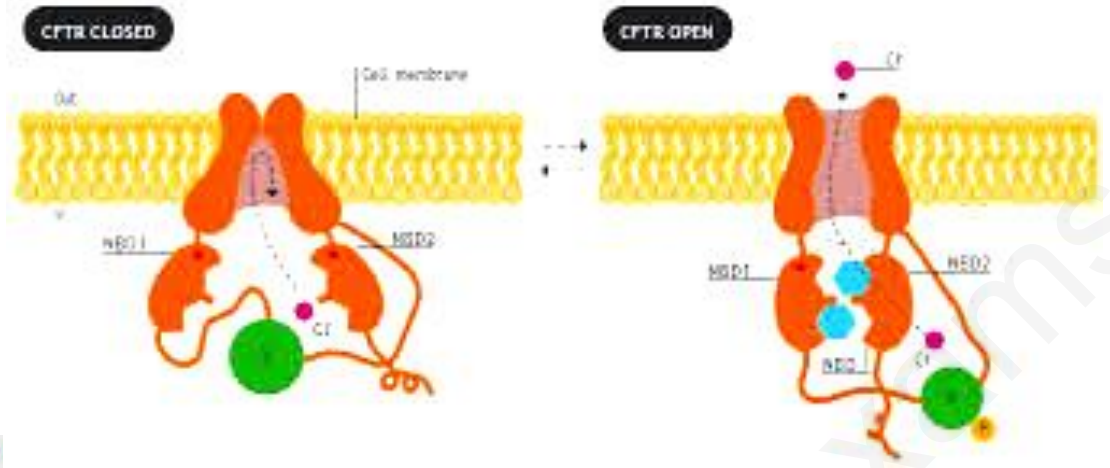


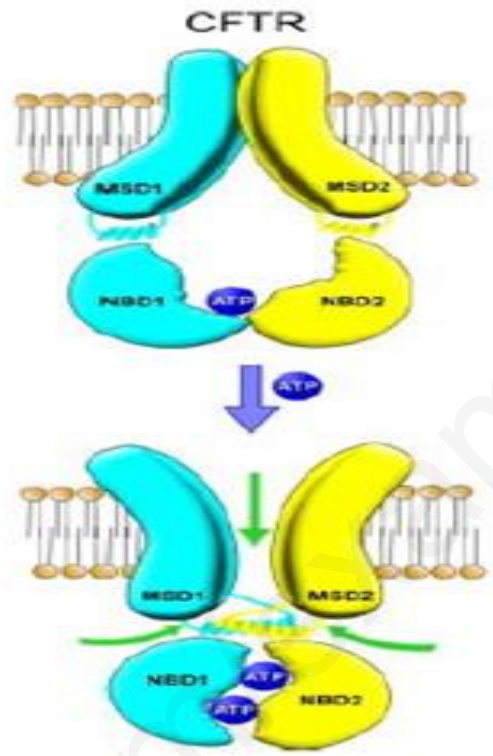
هجرة الـ ARNm إلى الهيولى

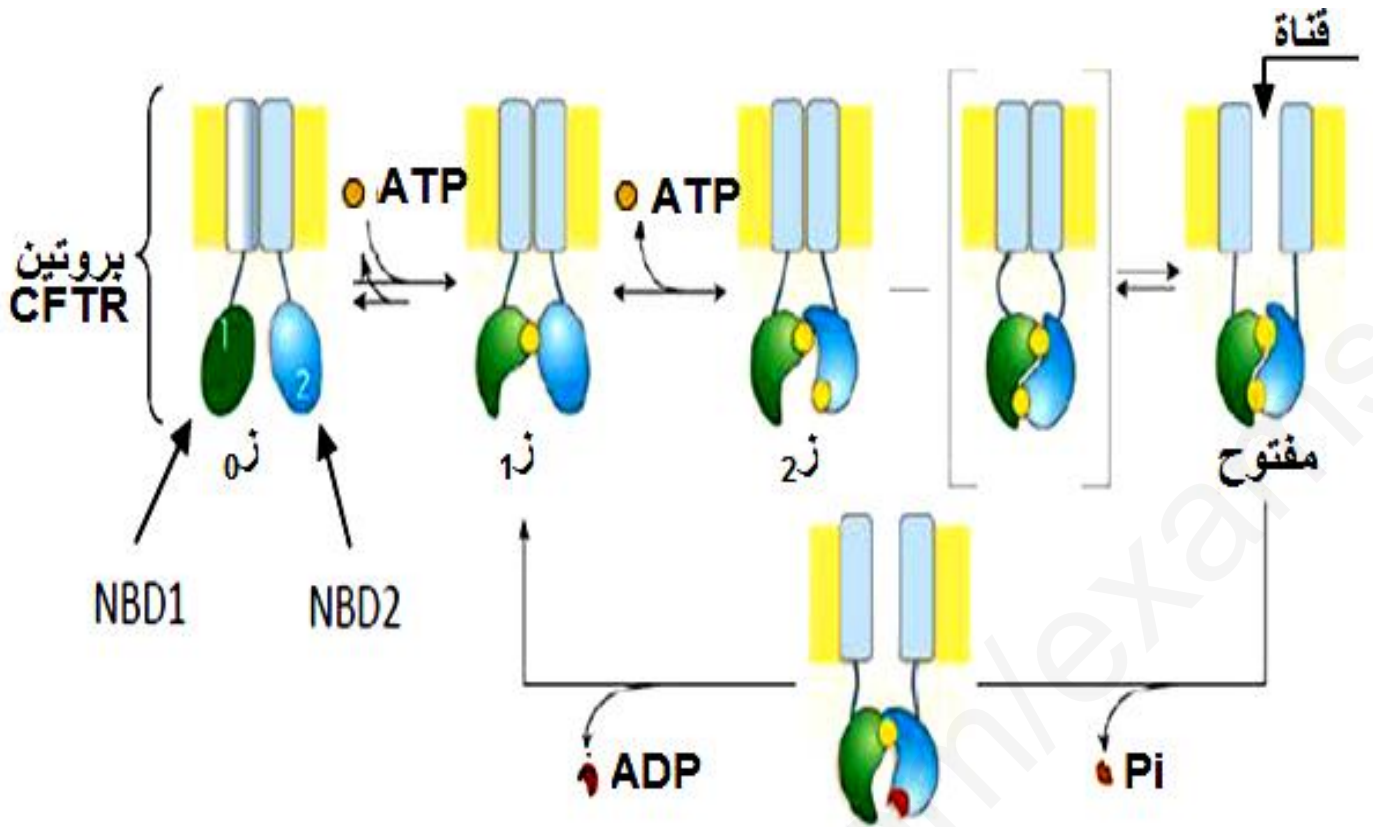


مرحلة الترجمة في الهيولى

رسم تخطيطي يمثل مراحل تركيب البروتين

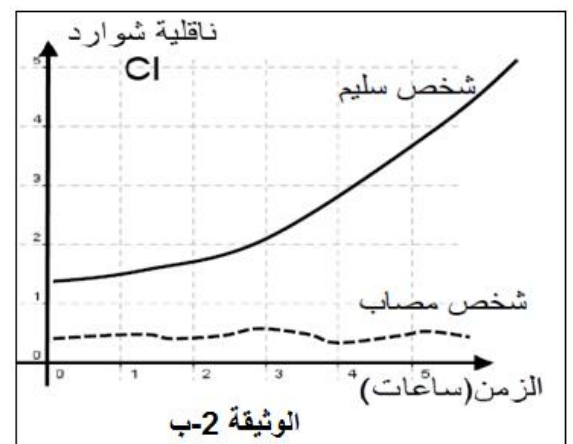
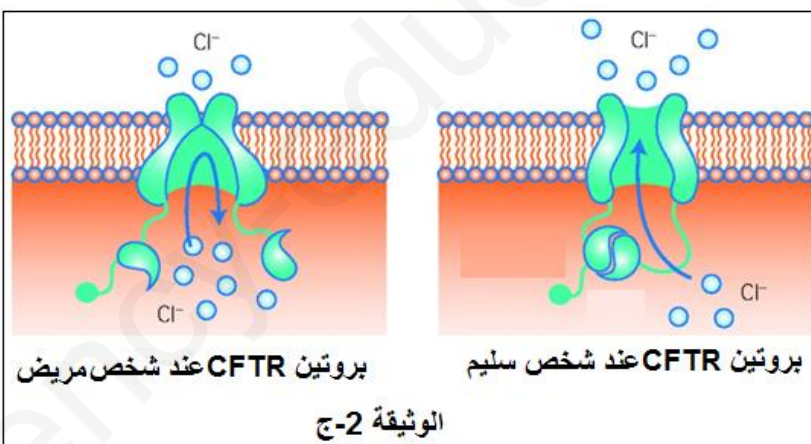




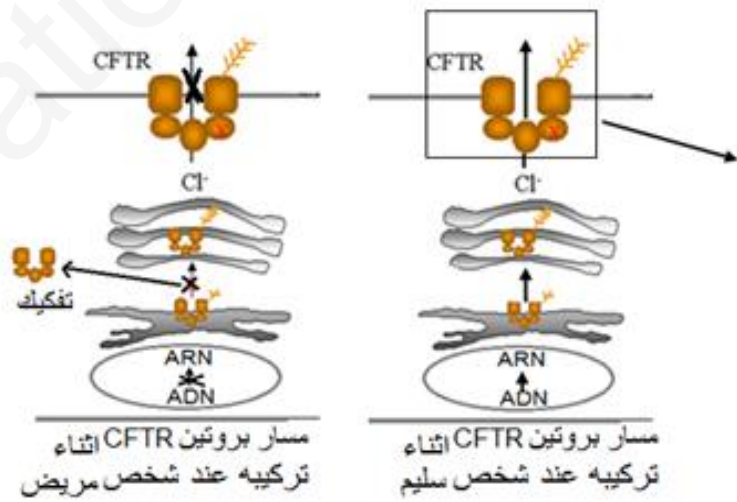
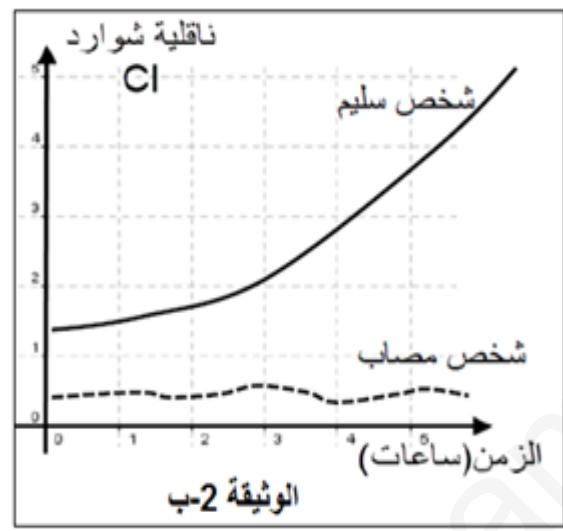
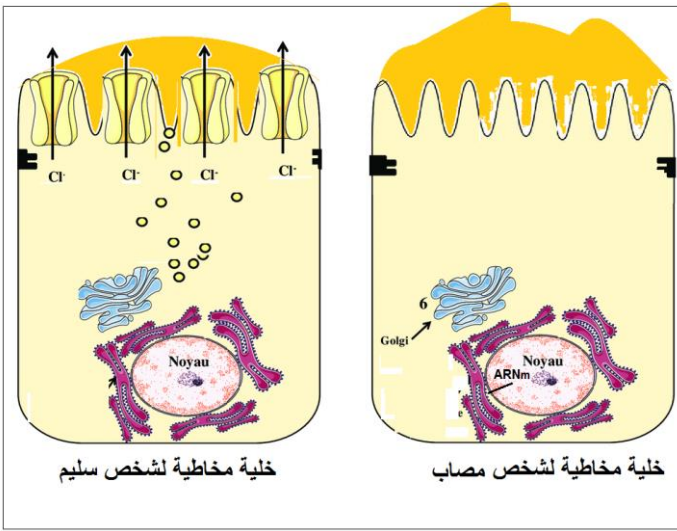


Traitement	<	>	0	
Identités	<	>	0	*****
CFTR normal	<	>	0	TGGATTATGCCTGGCACCATTAAAGAAAATATCATCTTGGTGTTTCCTATGATGA
CFTR muté	<	>	0	-----
Traitement	<	>	0	
Identités	<	>	0	* * * * *
Pro-CFTR normal	<	>	0	TrpIleMetProGlyThrIleLysGluAsnIleIlePheGlyValSerTyrAspGly
Pro-CFTR muté	<	>	0	-----Gly-----
Sélection : 0/R lignes				

الوثيقة 1-أ



بالتوفيق والسداد للجميع



Traitement	<	>	0	
Identités	<	>	0	*****
CFTR normal	<	>	0	TGGATTATGCCTGGCACCATTAAAGAAAATATCATCTTGGTGTTCCTATGATGA
CFTR muté	<	>	0	-----
Traitement	<	>	0	
Identités	<	>	0	* * * * *
Pro-CFTR normal	<	>	0	TrpIleMetProGlyThrIleLysGluAsnIleIlePheGlyValSerTyrAspG1
Pro-CFTR muté	<	>	0	-----Gly-----
Sélection : 0/8 lignes				

الوثيقة 1-أ